

# Methadon en plotselinge hartdood

Masoud Soair, Magda Boonstra en Wik ten Holt\*

Onderhoudsbehandeling met methadon bij opioïdafhankelijkheid is een behandeling die een enorme verbetering in de gezondheidstoestand van de harddrugsverslaafde populatie heeft teweeggebracht. Pas de laatste jaren worden we ons bewust van het risico op ernstige ritmestoornissen bij het gebruik van methadon. De kans op ritmestoornissen neemt toe wanneer de dosering wordt opgehoogd en wanneer er een combinatie van risicofactoren aanwezig is, bijvoorbeeld bij gelijktijdig gebruik van methadon en psychiatrische medicatie of cocaïne. Voor het veilig en verantwoord voorschrijven van methadon zijn richtlijnen nodig. In dit artikel is getracht inzicht te geven in die situaties die extra risico met zich meebrengen op het ontstaan van een verlengde QT-tijd. Tevens wordt het mechanisme van de mogelijk daarop volgende ritmestoornis uitgelegd. Ten slotte vertaalen wij internationale richtlijnen rond dit probleem naar de Nederlandse situatie.

## Inleiding

Onderhoudsbehandeling met methadon bij opioïdafhankelijkheid wordt in Nederland sinds de jaren zestig van de vorige eeuw veelvuldig toegepast en zorgde voor een enorme verbetering in de gezondheidstoestand van de harddrugsverslaafde populatie. Pas de laatste jaren worden we ons bewust van het risico van ernstige ritmestoornissen bij het gebruik van methadon, met name wanneer dit wordt gecombineerd met antipsychotica, antidepressiva of cocaïne (maar ook in combinatie met allerlei somatische medicatie). Aan de hand van een

\* Drs. M. Soair is master in addiction medicine bij Arkin te Amsterdam. E-mail: [masoud.soair@mentrum.nl](mailto:masoud.soair@mentrum.nl).

Drs. M. Boonstra is senior verslavingsarts bij Arkin te Amsterdam.

Drs. W. ten Holt is cardioloog bij Ziekenhuis Amstelland te Amstelveen.

casus beschrijven wij de oorzaak van deze ritmestoornis en de factoren die een risico met zich meebrengen voor het ontstaan hiervan. Aanluitend formuleren wij een advies voor de praktijk.

### Casus

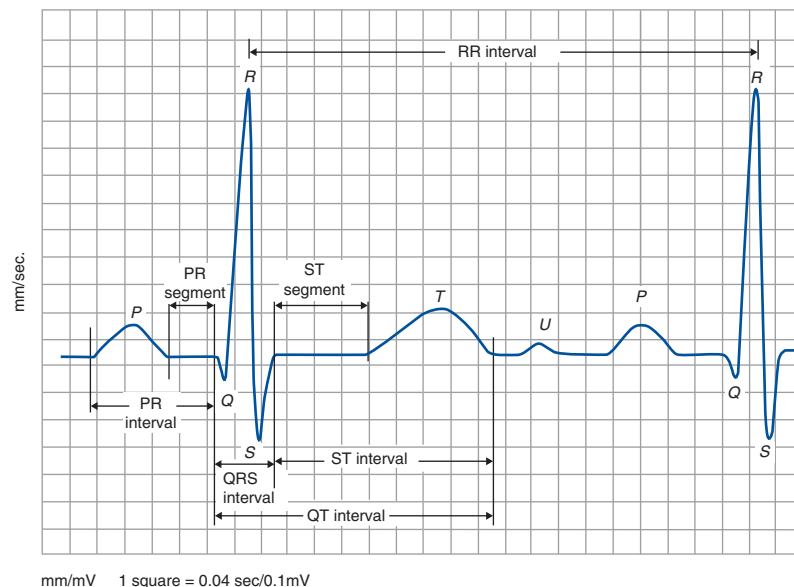
Henk (52) gebruikt sinds 1994 dagelijks heroïne en cocaïne; de eerste zes jaar gebeurde dat intraveneus. In 1997 wordt hij ingesteld op een onderhoudsbehandeling met 100 mg methadon per dag (later 75 mg). Hij continueert desondanks het gebruik van heroïne en cocaïne, en rookt van beide ongeveer een gram per dag. Op een dag wordt hij gevonden door zijn mentor van de GGZ, liggend op de grond en met een fors hematoom in de linkerflank. Per ambulance wordt hij naar de spoedeisende hulp gebracht. Bij aankomst is hij bleek, maar hij is niet kortademig en heeft geen last van pijn op de borst. De bloeddruk is 165/40 mmHg (!), pols 65/m, saturatie 100 procent, temperatuur is 37,4 °C, EMV-score 15. Behoudens het genoemde hematoom worden er geen andere afwijkingen gevonden bij lichamelijk onderzoek. Zijn voorgeschiedenis vermeldt een hepatitis C-infectie waarvoor geen behandeling heeft plaatsgevonden, een opname van twee jaar in verband met depressie en suïcidaliteit en sinds 1994 een afhankelijkheid van opioïden, cocaïne en nicotine en een methadononderhoudsdosering van 75 mg. Zijn vader was alcoholist en zijn broer is overleden ten gevolge van een heroïneoverdosis. Henk is gescheiden en alleenstaand en heeft geen contact met zijn familie. Hij woont in een woonvoorziening voor daklozen.

Bij ECG-onderzoek wordt een verlengde QT-tijd van 600 msec geconstateerd en de ritmestroom vertoont een polymorfe ventriculaire tachycardie. Op basis hiervan wordt de diagnose Torsade de Pointes bij verlengde QT-tijd gesteld, waarschijnlijk ten gevolge van langdurig methadongebruik.

### Definities en normaalwaarden

Een elektrocardiogram (ECG) is een registratie van de elektrische activiteit van het hart. Het bevat golven (P, QRS en T), intervals (tijden) en segmenten. De QT-tijd is de tijd die verloopt tussen het begin van het QRS-complex tot en met het einde van de T-golf (zie figuur 1).

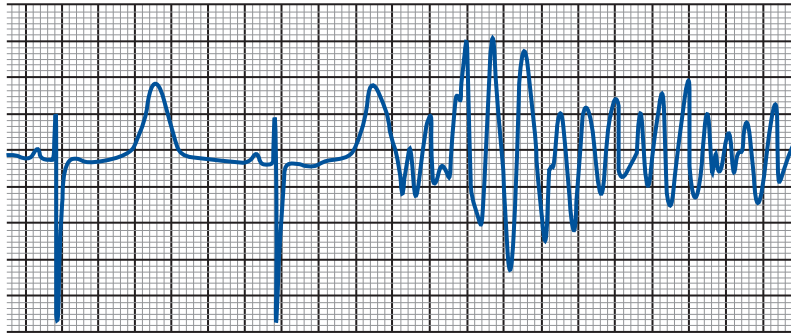
Torsades de Pointes (TdP) is een vorm van ritmestoornis die kan ontstaan wanneer de QT-tijd langer is dan normaal. TdP kan leiden tot een acute hartdood. Wat gebeurt er precies? Een hartslag wordt ingezet vanuit de rechterboezem van het hart, later volgt dan het samen-trekken van de kamers. Het principe is simpel: als de geleiding in het



**Figuur 1** Schematisch overzicht van het ECG.

hart tussen boezem en kamer vertraagt, pulseren de hartkamers later en herstellen ook later. Dan kan het voorkomen dat een volgende slag al vanuit de boezem wordt ingezet, nog voordat de kamers zich van de vorige slag hebben hersteld. Dan slaan de kamers soms op hol, doordat de spiervezels niet allemaal op hetzelfde moment toe zijn aan samentrekken en is er sprake van een ritmestoornis: Torsade de Pointes. Een verlengde QT-tijd kan het gevolg zijn van het gebruik van methadon, diverse andere medicijnen of genotmiddelen (zoals cocaïne) of kan een complicatie zijn van diverse ziekten aan hart en lever of van een verstoorde elektrolytenbalans. In die gevallen brengt het gebruik van methadon een extra risico met zich mee op het ontstaan van TdP. De combinatie van meerdere medicijnen of middelen die de geleiding van hart vertragen is dus extra riskant, evenals de combinatie met allerlei lichamelijke ziekten.

Een verlengde QT-tijd kan ook erfelijk zijn. De QT-tijd is dan altijd al een beetje verlengd. Als men hieraan lijdt, bestaat er eveneens een grotere kans op het optreden van een door geneesmiddelen geïnduceerd verlengd QT-interval en TdP (Stringer, 2009). De QT-tijd is afhankelijk van de hartfrequentie, vandaar dat men het begrip 'gecorrigeerde QT' hanteert; er is dan voor de hartfrequentie gecorrigeerd. De normaalwaarde van de gecorrigeerde QT-tijd (ook wel QTc genoemd) is korter dan 450 milliseconde (ms) voor mannen en korter dan 460 ms voor vrouwen. Een QTc-waarde van meer dan 500 ms is een voor-



**Figuur 2** Torsade de Pointes.

spellende risicofactor voor het optreden van aritmieën en dus van Torsade de Pointes (Van den Brink, 2012; Strang, 2007; Caldarola, 2009). Een verlengde QT-tijd kan sluipend en zonder karakteristieke verschijnselen optreden, tot het onverwacht eindigt met een acute dood.

Opiaten zijn stoffen die zijn afgeleid van de natuurlijke stof opium, zoals morfine en codeïne. Opioiden zijn alle stoffen die aangrijpen op de opioïdreceptor. Methadon bijvoorbeeld valt onder de opioïden maar is geen opiaat; het is immers niet van de papaver afkomstig.

### **Methadon en ECG-afwijkingen**

Methadon kan evenals andere opioïden, zoals levo-acetylmethadol (LAAM) en oxycodon, een verlenging van de QT-tijd veroorzaken. De meeste andere opioïden zoals codeïne en buprenorfine doen dat binnen het therapeutische interval niet (Stringer, 2009; Wedam, 2007). LAAM is in Nederland van de markt gehaald, vanwege de sterke verlenging van de QT-tijd, waardoor meerdere sterfgevallen in diverse landen optraden. In een prospectieve studie van Wedam (2007) werd een ECG gemaakt bij drie groepen patiënten met een onderhoudsbehandeling met opioïden. Daarbij bleek het QT-interval verlengd ( $> 470$  ms bij mannen en  $> 490$  ms bij vrouwen) bij 23 procent van de methadongebruikers, bij 28 procent van de LAAM-gebruikers en bij 0 procent van de buprenorfinegebruikers. Maremmani (2005) vond bij 83 methadongebruikende patiënten een verlengd QT-interval bij 83 procent, bij 2 daarvan was de waarde  $> 500$  ms. Hij gebruikte als normaalwaarden  $< 470$  ms bij mannen en  $< 480$  ms bij vrouwen. De gemiddelde methadondosering was 87 mg per dag (Caldarola, 2009; Maremmani e.a., 2005).

Hoe groot is nu de kans van deze patiëntengroep op een plotselinge hartdood? De Nederlandse praktijk leert dat de plotselinge dood van een drugsverslaafde meestal wordt toegeschreven aan een overdosis, zonder verder de feiten te staven. Over het werkelijke percentage van onze drugsdoden dat is toe te schrijven aan een ritmestoornis ten gevolge van verlengde QT-tijd, kan dus slechts worden gespeculeerd (Van den Brink, 2012; Caldarola, 2009).

Torsades de Pointes treedt in 92 procent van de gevallen op als het QTc-interval > 500 msec is en met name als er sprake is van een vertraging van de hartslag (bradycardie). Methadon veroorzaakt een vertraagde hartslag, wat de kans op het ontstaan van TdP dus extra vergroot (Krantz e.a., 2009). Het risico op TdP bij het gebruik van methadon is met name aanwezig bij een dosering hoger dan 100 mg per dag (Chugh e.a., 2008), maar plotselinge hartdood is ook beschreven bij een dagdosis van 29 mg (Huh, 2010; Chugh e.a., 2008; Krantz e.a., 2009).

Het metabolisme van methadon in de lever verschilt per individu, de snelheid van dit proces is genetisch bepaald. Met name de 'langzame metaboliseerder' heeft een verhoogd risico op een verlengde QT-tijd en TdP (Krantz e.a., 2009). Immers, als methadon langzaam wordt afgebroken, blijft de dosering in het lichaam langer hoog. Er lijkt een positieve (doch geringe) correlatie te bestaan tussen de dosering van de methadon en de lengte van de QT-tijd. Met name doseringen boven de 100 mg zouden leiden tot grotere risico's. Echter, een verlenging van de QT-tijd is al beschreven bij een dosering van 29 mg.

### **Overige risicofactoren**

Ook andere middelen die veel door verslaafden worden gebruikt, kunnen het hartritme beïnvloeden. Zo is cocaïne bekend vanwege het ontstaan van hartritmestoornissen en kan ook bij problematisch amfetamine- en alcoholgebruik een verlenging van de QTc-tijd ontstaan (Van den Brink, 2012; Krantz, 2009; Burnett, 2010; O'Leary, 2001; Otero-Antón, 1997). Daarnaast kunnen talrijke geneesmiddelen een verlengd QT-interval en TdP veroorzaken, zoals antiarrhythmica, antimicrobiële middelen, antimycotica, antidepressiva en antipsychotica (zie tabel 1; voor meer informatie zie [www.azcert.org](http://www.azcert.org)).

**Tabel 1. Voorbeelden van middelen die QT-tijdverlenging geven en vaak gebruikt worden bij verslaafde patiënten.**

Groep	Voorbeelden
Antipsychotica	haloperidol, pimozide, clozapine, quetiapine, risperidon
Antidepressiva	amitriptyline, citalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline en venlafaxine
Antibiotica	clarithromycine, erythromycine, ciprofloxacin, trimethoprim-sulfa
Antimycotica	ketonidazole, fluconazole, itraconazole
Antiarhythmica	kinidine, sotalol
Overige	lithium, domperidon, ritonavir

Vrouwen blijken een groter risico op geneesmiddelgeïnduceerde TdP te hebben dan mannen. Zo bleek bij een onderzoek ongeveer 70 procent van het aantal TdP-gevallen door cardiovasculaire medicatie uit vrouwen te bestaan (Stringer, 2009). Ook hypokaliëmie, hypocalciëmie en hypomagnesiëmie kunnen een verlenging van het QTc-interval uitlokken (Van den Brink, 2012; Caldarola, 2009; Krantz, 2009; Stringer, 2009). Ten slotte worden diverse ziektes, zoals hartaandoeningen (hartfalen, hypertrofische cardiomyopathie, ischemische hartziekte, geleidingsstoornissen en bradycardie), leverziekten, anorexia nervosa, maar ook diabetes en abnormale glucosespiegels met een verlengd QTc-interval geassocieerd (Chugh, 2008; Caldarola, 2009; Stringer, 2009).

### Gevolgen voor de praktijk

Het lezen van het voorgaande maakt duidelijk dat we niet langer klakkeloos hoge doseringen methadon kunnen voorschrijven, met name niet in combinatie met andere psychofarmaca, zonder de patiënt te screenen op bijkomende risicofactoren en aangeboren hartafwijkingen en hem voor te lichten over alternatieven (zoals het gebruik van buprenorfine).

Voor het screenen van methadongebruikers op mogelijke risico's als verlengde QT-tijd, zijn in Nederland nog geen afspraken gemaakt. In onder andere de Verenigde Staten en Groot-Brittannië zijn hiervoor onlangs richtlijnen opgesteld. De Multidisciplinaire richtlijn opiaatverslaving van GGZ Nederland en het Trimbos-instituut die binnenkort verschijnt, doet eveneens aanbevelingen in die richting.

**Tabel 2. Screening middels ECG (Strang e.a., 2007; Krantz, 2009).**

Bij	Wanneer
Alle patiënten met een dosering methadon > 100 mg	eenmaal per jaar, mits ECG normaal
Alle patiënten met risicofactoren naast het methadongebruik	voorafgaand aan behandeling
	eenmaal per maand, na start behandeling
	daarna eenmaal per jaar, mits ECG normaal
Alle patiënten met afwijkend ECG	zie tabel 3

Wij doen een voorstel voor de Nederlandse praktijk, dat daarbij aansluit (Van den Brink, 2012; Krantz, 2009; Maremmani, 2005). Ten eerste: screening op risicofactoren.

- Anamnese voorgeschiedenis: middelengebruik, hart- en vaatziekten (met name aritmie en syncope), leverziekte, diabetes.
- Vraag naar klachten die kunnen wijzen op een verlengde QT-tijd (zoals duizeligheid of flauwvallen).
- Overige medicatie: remmers van CYP 3A4 en/of medicatie die een verlengde QT-tijd geeft (zie tabel 1).
- Familieanamnese voor plotse dood, flauwvallen (ten gevolge van Lang QT Syndroom ofwel LQTS).
- Lichamelijk onderzoek: bloeddruk, pols, hartgeruis, oedeem (wees alert op bradycardie en hypotensie).
- Laboratoriumonderzoek: leverfuncties, elektrolyten (met name K+), glucose.

Wanneer blijkt dat er sprake is van risicofactoren bovenop het gebruik van methadon, dient men allereerst de patiënt hierover te informeren en voor te lichten over de behandelopties (bijvoorbeeld het vervangen van methadon door buprenorfine). Voorafgaand aan de behandeling met methadon dient een ECG te worden gemaakt, gevolgd door een controle een maand na de start en daarna ieder jaar. Wanneer de QT-tijd afwijkend blijkt, kan men bij waarden tussen 450 en 500 ms een afwachtend beleid voeren; frequente monitoring en goede voorlichting van de patiënt volstaan in dat geval. Is het QT-tijd > 500 ms, dan is instellen op buprenorfine of eventueel vermindering van de methadondosering geïndiceerd (zie ook tabel 3).

Daarnaast identificeert men de specifieke risicofactor en behandelt deze waar mogelijk. We laten hier de belangrijkste van deze factoren de revue passeren.

- Methadondosering > 100 mg per dag. Indien ECG afwijkend: dosering verlagen en/of overzetten op buprenorfine overwegen.
- Een eventueel electrolytentekort kan worden aangevuld, daarna wordt het ECG herhaald.
- Bij de behandeling van comorbiditeit vermijde men het gebruik van medicijnen die de afbraaksnelheid van methadon remmen of die bekend zijn met het veroorzaken van een QT-verlenging (zie tabel 1; zie ook [www.azcert.org](http://www.azcert.org)).
- Bij een voorgeschiedenis van syncope (flauwvallen) ten gevolge van LQTS, is het gebruik van methadon gecontra-indiceerd. Indien de patiënt nog niet onder behandeling is bij een cardioloog, is verwijzing geïndiceerd (voor adviezen over leefstijl, medicamenteuze behandeling of plaatsing van een pacemaker).
- Gebruik van cocaïne en alcohol: goede voorlichting is nodig over de risico's die patiënt over zich afroept. Zoek (opnieuw) naar mogelijk-

**Tabel 3.    Handelwijze bij afwijkend ECG (Strang e.a., 2007).**

QTc-interval	Actie
QTc >450 ms en < 500 ms (mannen)	herhaal ECG
QTc >470 ms en < 500 ms (vrouwen)	
	beoordeel QT-risicofactoren
	bespreek met patiënt
	bepaal elektrolyten en corrigeer als afwijkend
	maandelijks ECG
QTc > 500 ms en < 550 ms	herhaal ECG
	bepaal elektrolyten en corrigeer als afwijkend
	beoordeel QT-risicofactoren
	weeg risico's af tegen voordelen methadon
	bespreek met patiënt
	overweeg verlagen methadondosis
	verwijs naar cardioloog
	wekelijkse ECG
QTc > 550 ms	herhaal ECG
	bepaal elektrolyten en corrigeer als afwijkend
	beoordeel QT-risicofactoren
	bespreek met patiënt
	verwijs met spoed naar cardioloog
	verminder dosering of stop methadon
	overweeg omzetten naar buprenorfine



heden om dit bijgebruik te staken. Gebruik indien nodig medicatie tegen craving (uiteraard nadat u [www.azcert.org](http://www.azcert.org) hebt geconsulteerd).

### **Beschouwing en conclusie**

Henk heeft een langdurige geschiedenis van opioïdverslaving, daarnaast is hij afhankelijk van cocaïne en nicotine. Hij gebruikte jarenlang een hoge dosering methadon, wat goed leek te gaan tot het bovenbeschreven incident. Er blijkt sprake te zijn van enkele bijkomende risicofactoren voor het ontstaan van een verlengd QT-interval: cocaïnegebruik en een hepatitis C-infectie. Waarschijnlijk was er al lang sprake van een verlengd QT-interval zonder verschijnselen. Screening middels een ECG in verband met hoge dosering methadon heeft nooit plaatsgevonden. Dat het verdere gebruik van methadon gecontra-indiceerd is na het optreden van deze ernstige complicatie, is overduidelijk. Echter, gezien de ernst van de verslaving is de behandeling door middel van een onderhoudsdosering opioïden nog altijd van groot belang. De keuze voor buprenorfine ligt daarbij voor de hand. Sindsdien gaat het Henk beter dan ooit tevoren. Hij heeft het bijgebruik van heroïne en cocaïne volledig gestaakt en is wat zijn hart betreft klachtenvrij; de ECG's zijn normaal. Hij is inmiddels verwezen voor de behandeling van de hepatitis C.

Een verlengd QTc-interval en TdP kunnen veroorzaakt worden door een groot aantal factoren, waaronder het gebruik van methadon. Bij de opioïdafhankelijke patiënt met een onderhoudsbehandeling methadon is dit een complicatie waarmee tot nu toe zelden rekening werd gehouden. De kans op ritmestoornissen neemt toe wanneer de dosering methadon wordt opgehoogd en wanneer er een combinatie van risicofactoren aanwezig is, bijvoorbeeld bij gelijktijdig gebruik van methadon en psychiatrische medicatie of cocaïne.

Richtlijnen voor het inschatten van de risico's en het controleren van deze patiëntengroep middels ECG-onderzoek zijn gewenst. In dit artikel hebben wij getracht daartoe een aanzet te geven. Gezien het feit dat de Nederlandse methadonpopulatie ouder wordt en steeds vaker extra medicatie nodig heeft voor een scala van medische klachten, is aandacht voor de risico's van QT-verlenging zeker aangewezen.

### **Literatuur**

- Brink, W. van den, Glind, G. van de, & Schippers, G. (in druk). *Multidisciplinaire richtlijn opiaatverslaving*. Utrecht: GGZ Nederland/Trimbos-Instituut.
- Burnett, L.B. (2010). Cocaine toxicity in emergency medicine. Internet: <http://emedicine.medscape.com/article/813959-overview>.

- Caldarola, P., Deruvo, G., Maremmi, I., & Pani, P.P. (2009). Heroin addiction and related clinical problems. *EUROPAD Journal on Addiction*, 11, 6-8, 12-17, 21-25, 29-32.
- Chugh, S.S., Socoteanu, C., Reinier, K., e.a. (2008). A community-based evaluation of sudden death associated with therapeutic levels of methadone. *American Journal of Medicine*, 121, 66-71.
- Huh, B., & Park, C.H. (2010). Retrospective analysis of low-dose methadone and QTc prolongation in chronic pain patients. *Korean Journal of Anesthesiol*, 58, 338-343.
- Krantz, M.J., e.a. (2009). Letters, comments and response. *Annals of Internal Medicine*, 150, 387-395.
- Krantz, M.J., Martin, J., Stimmel, B., e.a. (2009). QTc interval screening in methadone treatment. Clinical guidelines. *Annals of Internal Medicine*, 150, 387-395.
- Maremmi, I., e.a. (2005). QTc interval prolongation in patients on longterm methadone maintenance therapy. *European Addiction Research*, 11, 44-49.
- O'Leary, M.E. (2002). Inhibition of HERG potassium channels by cocaethylene: A metabolite of cocaine and ethanol. *Cardiovascular Research*, 53, 59-67.
- Otero-Antón, E., González-Quintela, A., Saborido, J., e.a. (1997). Prolongation of the QTc interval during alcohol withdrawal syndrome. *Acta Cardiologica*, 52, 285-294.
- Strang, J., e.a. (2007). *Drug misuse and dependence. Guidelines on clinical management: update 2007. Consultation draft June 2007*. Independent Expert Working Group Commissioned by Department of Health.
- Stringer, J., Welsh, C., & Tommasello, A. (2009). Methadone-associated Q-T interval prolongation and torsades de points. *American Journal of Health-system Pharmacy*, 66, 825-833.
- Wedam, E.F., Bigelow, G.E., Johnson, R.E., e.a. (2007). QT-interval effects of methadone, levomethadyl, and buprenorphine in a randomized trial. *Archives of Internal Medicine*, 167, 2469-2475.